

100535705

JCO6 Rec'd PCT/PTO 20 MAY 2005

DOCKET NO.: 268831US0PCT

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Kimiyuki SHIBUYA, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/15154

INTERNATIONAL FILING DATE: November 27, 2003

FOR: PROCESS FOR PRODUCTION OF 1-[2-(BENZIMIDAZOL-2-YL-THIO)ETHYL]PIPERAZINE OR SALTS THEREOF

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119  
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Commissioner for Patents  
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

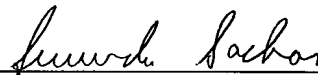
**COUNTRY**  
Japan

**APPLICATION NO**  
2002-346114

**DAY/MONTH/YEAR**  
28 November 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP03/15154. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423

Customer Number  
**22850**

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 08/03)

# PATENT COOPERATION TREATY

10/535705

PCT/JP2003/015154

Rec'd PTO 20 MAY 2005

PCT

## NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA  
PATENT OFFICE  
Kyodo Bldg., 3-6,  
Nihonbashiningyocho 1-Chome  
Chuo-Ku, Tokyo 103-0013  
Japan



Date of mailing (day/month/year) 04 February 2004 (04.02.2004)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference KW0131	
International application No. PCT/JP2003/015154	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
Applicant KOWA CO., LTD. et al	International filing date (day/month/year) 27 November 2003 (27.11.2003)  Priority date (day/month/year) 28 November 2002 (28.11.2002)

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a **priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.**
- (If applicable) An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a **priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
28 Nove 2002 (28.11.2002)	2002-346114	JP	22 Janu 2004 (22.01.2004)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Althea NEVERS (Fax 338 7010)

Facsimile No. (41-22) 338.70.10

Telephone No. (41-22) 338 8392

10/535705

JP03/15154  
Rec'd PTO 20 MAY 2005日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP03/15154

27.13.00

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年11月28日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-346114

[ST. 10/C]: [JP2002-346114]

出 願 人  
Applicant(s): 興和株式会社

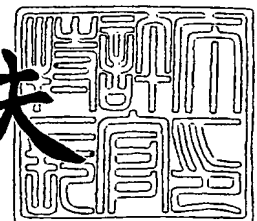
RECEIVED	
22 JAN 2004	
WIPO	PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月 7日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3108987

【書類名】 特許願

【整理番号】 P05491411

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県所沢市大字上新井 7 2 9 - 1 ライオンズヒルズ  
西所沢 4 0 3

【氏名】 渋谷 公幸

【発明者】

【住所又は居所】 東京都東村山市栄町 1 - 2 3 - 2 7 レーベン久米川 1  
0 3

【氏名】 佐藤 幸広

【特許出願人】

【識別番号】 000163006

【氏名又は名称】 興和株式会社

【代理人】

【識別番号】 110000084

【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所

【代表者】 有賀 三幸

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 164232

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

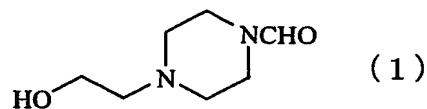
【書類名】 明細書

【発明の名称】 1 - [ 2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) エチル] ピペラジン又はその塩の製造法

【特許請求の範囲】

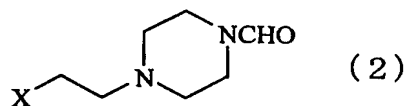
【請求項 1】 次式 (1) :

【化 1】



で表される 1 - ホルミル - 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジンの水酸基を脱離基に変換して次式 ( 2 ) :

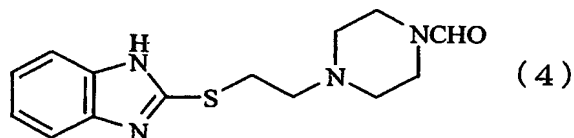
【化 2】



〔式中、Xは脱離基を示す〕

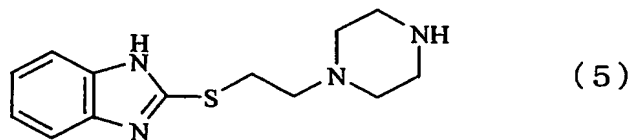
で表される化合物とし、これに 2 - メルカプトベンズイミダゾール ( 3 ) を反応させて次式 ( 4 ) :

【化 3】



で表される 1 - [ 2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) エチル ] - 4 - ホルミルピペラジンとし、次いでホルミル基を脱離することを特徴とする次式 ( 5 ) :

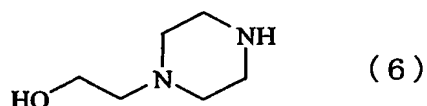
【化 4】



で表される 1 - [ 2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) エチル ] ピペラジン又はその塩の製造法。

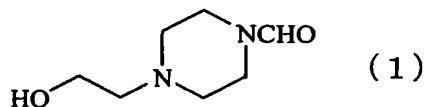
【請求項 2】 次式 (6) :

【化 5】



で示される 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジンのアミノ基をホルミル化することにより次式 (1) :

【化 6】



で表される 1 - ホルミル - 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジンを得るものである請求項 1 記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、A C A T 阻害剤の製造中間体である 1 - [ 2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) エチル ] ピペラジン又はその塩の製造法に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

アシル コエンザイム A コレステロール アシルトランスフェラーゼ (A C A T) はコレステロールからコレステロールエステルへの合成を触媒する酵素であり、コレステロールの代謝と消化管での吸収に重要な役割を果たすものである。

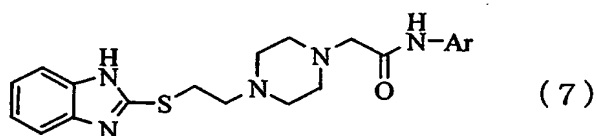
近年、小腸や肝臓に存在する当該 A C A T 酵素の活性を阻害することにより血中コレステロールの上昇を有効に抑制できることが明らかにされ、これまでに多くの A C A T 阻害剤に関する研究が進められている。

【0 0 0 3】

一方、本発明者らは血管壁に存在する A C A T 酵素に着目し、これを選択的に阻害する物質について研究を進めた結果、環状ジアミン構造を有するアゾール系化合物、中でも下記式 (7) :

【0 0 0 4】

【化 7】



【0 0 0 5】

[式中、Ar は置換基を有していてもよいアリール基又はヘテロアリール基を示す]

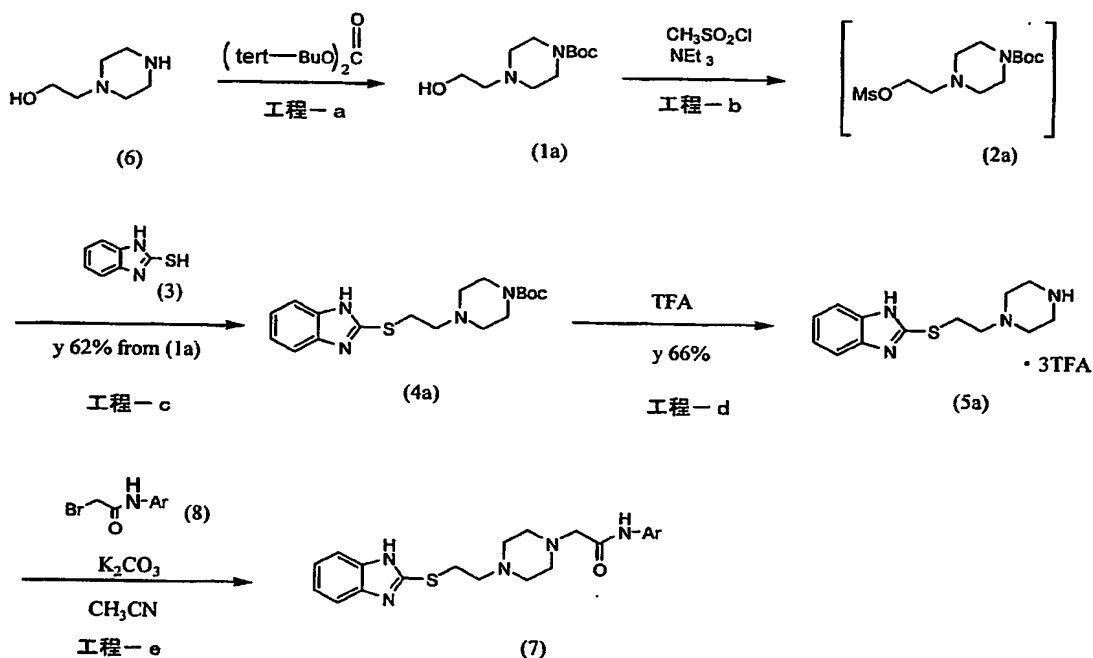
で表される環状ジアミン化合物又はその塩が、副作用が少なく、水溶性に富み且つ経口吸収性に優れ、高脂血症及び動脈硬化治療薬として有用であることを見出し、先に国際出願した (特許文献 1 参照)。

【0 0 0 6】

この出願において、当該化合物 (7) は、次の反応式に示す方法で製造できることが示されている。

【0 0 0 7】

## 【化8】



## 【0008】

これによると、化合物(7)は、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(6)を出発原料とし、下記の5工程で製造されている。

すなわち、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(6)のアミノ基をtert-ブトキシカルボニル(Boc)基で保護して、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(1a)を得(工程-a)、このものの水酸基をメタンスルホニル化して(2a)とし(工程-b)、続いて塩基の存在下、2-メルカプトベンズイミダゾール(3)と反応させて1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]-4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(4a)を得る(工程-c)。次いで、トリフルオロ酢酸を用いてBoc基を脱保護し、1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・3トリフルオロ酢酸(5a)を得(工程-d)、次いで、塩基の存在下、化合物(5a)にブロム体(8)を反応し、化合物(7)又はその塩を得ている(工程-e)。

## 【0009】

しかしながら、この製造法においては、1) アミノ基の保護に用いる試薬・重



炭酸ジ-tert-ブチルが高価である、2) 工程-aにおいて、目的化合物 (1 a) は簡便な精製法である蒸留精製が困難である、3) 工程-cにおいて、原料のメシル体 (2 a) の安定性が悪く、大量スケールでの合成の際に、少量スケールの合成における収率の再現が難しい、4) 工程-dにおいて、脱保護反応の収率が十分なものではない等の問題があった。

#### 【0 0 1 0】

##### 【特許文献1】

国際公開第WO 9 8 / 5 4 1 5 3号パンフレット

#### 【0 0 1 1】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、環状ジアミン化合物 (7) 又はその塩の製造中間体である1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン又はその塩 (5) の工業的に有利な製造法を提供することを目的とする。

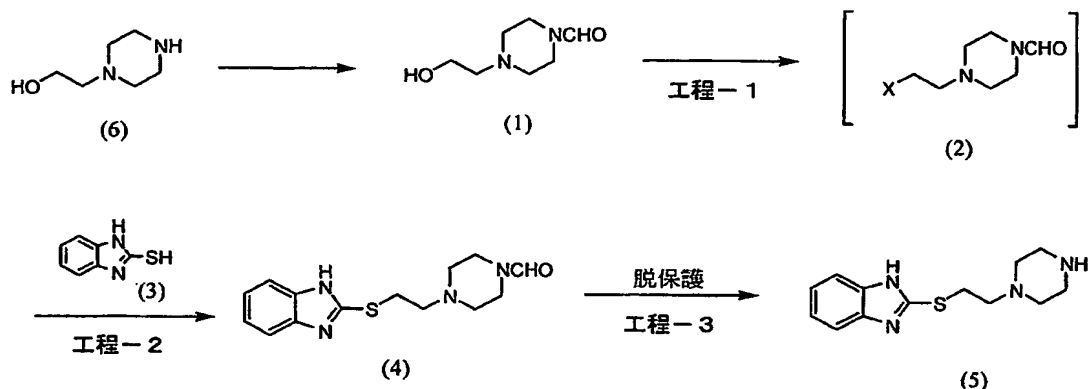
#### 【0 0 1 2】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、斯かる実情に鑑み、鋭意研究を行った結果、下記合成スキームに示すように、1-ホルミル-4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン (1) の水酸基をベンズイミダール-2-イルチオ基に変換し、次いでホルミル基を脱保護することにより、アミノ保護基としてBocを用いた場合に比べて、簡便な精製で高収率且つ高純度で1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン又はその塩 (5) が製造できることを見出し、本発明を完成した。

#### 【0 0 1 3】

## 【化9】



## 【0014】

すなわち本発明は、式(1)で表される1-ホルミル-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンの水酸基を脱離基に変換して式(2)で表される化合物とし、これに塩基存在下、2-メルカプトベンズイミダゾール(3)を反応させて式(4)で表される1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]-4-ホルミルピペラジンとし、次いでホルミル基を脱離することを特徴とする式(5)で表される1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン又はその塩の製造法を提供するものである。

## 【0015】

## 【発明の実施の形態】

本発明の化合物(2)において、「X」で示される脱離基としては、スルホニルオキシ基又はハロゲン原子等の容易に置換できる基を意味し、例えばメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、クロロメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等のスルホニルオキシ基、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子が挙げられ、特にメタンスルホニルオキシ基が好ましい。

## 【0016】

また、本発明の化合物(5)は酸付加塩を形成することができるが、斯かる塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の

有機酸塩等が挙げられる。

また、化合物（５）は非溶媒和型のみならず、製造時、精製時に用いた溶媒、例えば水、アルコール等が付加した水和物又は溶媒和物を含むものである。

#### 【0017】

##### 工程－１

化合物（１）の水酸基を脱離基に変換する方法としては、例えば水酸基をスルホニル化する方法やハロゲン原子に変換する方法が挙げられる。

スルホニル化は、通常、塩基存在下、化合物（１）とスルホン酸塩化物又はスルホン酸無水物とを溶媒中、０℃～室温で反応させればよい。

スルホン酸塩化物又はスルホン酸無水物のスルホン酸としては、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸等のアルキルスルホン酸又はベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のアリールスルホン酸が挙げられる。

塩基としては、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等を使用することができ、溶媒は、クロロホルム、塩化メチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン等を用いることができる。

#### 【0018】

また、水酸基のハロゲン原子への変換は、例えばオキシ塩化リン、五塩化リン、二塩化トリフェニルホスフィン、二臭化トリフェニルホスフィン、二塩化トリフェニルホスファイト、二臭化トリフェニルホスファイト、三臭化リン、塩化チオニル、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素、トリフェニルホスフィンと四臭化炭素、塩化メタンスルホニルと4-ジメチルアミノピリジン等の塩素化剤又は臭素化剤を用いて、無溶媒又はジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等の溶媒中で０～１２０℃で行うのが好ましい。

#### 【0019】

##### 工程－２

化合物（２）と2-メルカプトベンズイミダゾール（３）との反応は、溶媒中、塩基及び触媒の存在下又は非存在下で行うことができる。

溶媒は、特に制限はないが、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキ

シド、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトン、アセトニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。

#### 【0020】

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属類等の無機塩基、ピリジン、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N，N-ジメチルアニリン等の有機塩基を使用することができる。

#### 【0021】

触媒としては、18-クラウン-6等のクラウンエーテル、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムヨード、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェイト、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド等の4級アンモニウム塩が挙げられ、中でも18-クラウン-6を用いるのが好ましい。

#### 【0022】

反応は、一般には0～100℃、好ましくは20～80℃で、1～12時間、好ましくは1～3時間反応させることにより行えばよい。

#### 【0023】

目的化合物（4）は結晶性が良く、結晶化により容易に精製ができる。また、本反応は工業スケールで行なっても、少量スケールの反応が反映され、高収率、高純度で目的化合物を得ることができる。

#### 【0024】

### 工程-3

斯くして得られる化合物（4）のホルミル基を脱離することにより、1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン（化合物（5））又はその塩を得ることができる。

#### 【0025】

ホルミル基の脱離は、溶媒中、化合物（4）に酸を加え、0℃～100℃で反応するのがよい。溶媒には、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール

ル等のアルール系溶媒、ベンゼン、トルエン、酢酸エチル等、或はそれらの含水溶媒を用いればよく、酸としては、塩酸、硫酸等が使用できる。

#### 【0026】

斯くして得られた化合物（5）又はその塩に、特許文献1に記載の方法と同様にして、塩基の存在下、ブロム体（8）をアミノ基に導入することにより、環状ジアミン化合物（7）又はその塩を効率よく製造することができる。

#### 【0027】

本発明製造法の出発物質である1-ホルミル-4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン（1）は、例えばギ酸メチルを用いた公知の方法（Arzneim.Forsch 12, 937-941(1962)）により、1-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン（6）のアミノ基をホルミル化することにより容易に得ることができる。すなわち、化合物（6）にギ酸メチルを加えて、室温～還流温度で、1～48時間反応させることにより行えばよい。当該反応を用いれば、蒸留精製にて容易に高収率、高純度で化合物（1）を得ることができる。またギ酸メチルは安価であり入手しやすいという利点もある。

また、化合物（1）は、1-ホルミルピペラジンとエチレンオキシドとの反応、塩基存在下、1-ホルミルピペラジンとエチレンハロヒドリン又はその水酸基保護体との反応（保護体の場合は保護基の脱離反応を合せて行う）等によっても合成が可能である。

#### 【0028】

##### 【実施例】

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

実施例1 1-〔2-（ベンズイミダゾール-2-イルチオ）エチル〕-4-ホルミルピペラジンの製造

1-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジンから文献（Arzneim. Forsch 12, 937-941(1962)）に記載の方法に従って合成した1-ホルミル-4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン（1.70 kg）のジメチルホルムアミド（DMF）（11 kg）溶液にトリエチルアミン（1.52 kg）、4-ジメチルアミノピリジン（0.13 kg）を溶解し、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル（1.54 kg）を50分間で滴下し

、氷冷下 25 分間攪拌した。反応終結後、不溶物を濾去し、DMF (1.6 kg×2) で洗淨した。濾液及び洗液を、DMF (1.63 kg)、2-メルカプトベンズイミダゾール (1.61 kg)、炭酸カリウム (1.63 kg) 及び 18-クラウン-6 (0.28 kg) の混合溶液に 80℃で加え、80℃で 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加えた後減圧濃縮し、クロロホルム (13 kg×3) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をメタノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化し、1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]-4-ホルミルピペラジン 1.92 kg (収率 62%) を無色結晶性粉末として得た。さらに同様な操作を行い、結晶化母液から 1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]-4-ホルミルピペラジン 367 g (収率 11.8%) を得た。全収量 2.28 kg (収率 74%)

**【0029】**

融点: 146-148℃

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3440, 3049, 1619, 1441, 742.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.62 (4H, dt,  $J = 10.5, 5.3$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz), 3.37 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz), 3.46 (2H, t,  $J = 5.0$  Hz), 3.65 (2H, t,  $J = 5.0$  Hz), 7.18 (1H, dd,  $J = 7.3, 3.0$  Hz), 7.21 (1H, dd,  $J = 7.3, 3.0$  Hz), 7.41 - 7.58 (2H, m), 8.06 (1H, s).

MS ( $m/z$ ): 290 ( $M^+$ , 3.2), 140 (100).

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  として

計算値: C, 57.91; H, 6.25; N, 19.29; S, 11.04.

実測値: C, 57.78; H, 6.30; N, 19.12; S, 11.15.

**【0030】**

実施例 2 1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・3 塩酸塩の合成

1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]-4-ホルミルピペラジン (1.92 kg) をメタノール (4.5 kg) に懸濁し、12N 塩酸 (2.9 kg) を加え、40℃で 3 時間攪拌した。反応液に、クロロホルム (17 kg) を加え、析出した結晶を濾取した。結晶をクロロホルムで洗淨し、1-[2-(ベンズイミダゾール-

2-イルチオ) エチル] ピペラジン・3 塩酸塩 2.38 kg (収率 97%) を無色結晶性粉末として得た。

【0 0 3 1】

融点: 241-246°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3374, 2938, 2647, 1630, 1522.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 3.37 - 3.50 (4H, m), 3.43 - 3.57 (4H, m), 3.54 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.81 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 7.31 (2H, dd,  $J = 5.9, 3.3$  Hz), 7.59 (2H, dd,  $J = 5.9, 3.3$  Hz), 9.73 (2H, br s).

MS ( $m/z$ ): 262 ( $\text{M}^+ - 3\text{HCl}$ , 3.1), 140 (100).

元素分析:  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S} \cdot 3\text{HCl}$  として

計算値: C, 42.00; H, 5.69; N, 15.07.

実測値: C, 41.87; H, 5.62; N, 14.98.

【0 0 3 2】

比較例 1 1-tert-ブトキシカルボニル-4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン (1 a) の製造

米国特許第4, 247, 549号明細書に記載の方法に従って合成した。

【0 0 3 3】

比較例 2 1- [2- (ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] -4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン (4 a) の製造

1-tert-ブトキシカルボニル-4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン (2.0 g, 8.54 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (30 mL) 溶液に、氷冷攪拌下、トリエチルアミン (1.04 g, 10.3 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (104 mg, 0.854 mmol) を溶解し、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホン (1.37 g, 12.0 mmol) を5分間で滴下し、氷冷下 1 時間攪拌した。反応終了後、不溶物を濾去し、不溶物を THF (10 mL $\times$ 2) で洗浄した。濾液及び洗液を合わせ、ほぼ溶媒がなくなる直前まで減圧濃縮し、DMF (20 mL) で希釈した。この溶液に2-メルカプトベンズイミダゾール (1.41 g, 9.39 mmol)、炭酸カリウム (1.77 g, 12.8 mmol)、18-クラウン-6 (226 mg, 0.854 mmol) を加え、80 °Cで3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣を酢酸エチル (10 mL) と水 (50 mL) で希釈

分配した。水層を酢酸エチルでさらに抽出 (10 mL×2) し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/アンモニア飽和メタノール=40/1) を用い精製し、1- [2- (ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] -4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 2.02 g (64 %) を無色粉末状結晶として得た。

#### 【0034】

融点: 175-176 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 1695, 1619, 1591, 1517.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.64 (4H, t,  $J = 5.0$  Hz), 2.96 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.26 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.61 (4H, t,  $J = 5.0$  Hz), 7.17-7.22 (2H, m), 7.40-7.65 (2H, m).

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として

計算値: C, 59.64; H, 7.23; N, 15.46.

実測値: C, 59.63; H, 7.22; N, 15.30.

#### 【0035】

比較例 3 1- [2- (ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン・3トリフルオロ酢酸塩 (5 a) の製造

1- [2- (ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] -4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン (13.83 g, 38.15 mmol) を氷冷下、トリフルオロ酢酸 (75 mL) に溶解し、同温で30分間攪拌後、室温に昇温し、さらに40分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた結晶をメタノール-ジエチルエーテルより再結晶し、1- [2- (ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン・3トリフルオロ酢酸塩 15.24 g (66%) を淡黄色粉末状結晶として得た。

#### 【0036】

融点: 146-148 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3572, 3512, 1675, 1619, 1536, 1189, 1132.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3.05-3.11 (4H, m), 3.15 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.19-3.27 (4H, m), 3.55 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 7.16-7.22 (2H, m), 7.46-7.52 (2H,



m), 8.75-9.10 (2H, m).

元素分析：C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Sとして

計算値：C, 37.75; H, 3.50; N, 9.27.

実測値：C, 37.56; H, 3.67; N, 9.20.

#### 【0037】

以上より、1-ホルミル-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンを用いる本発明製造法は、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンを用いる従来の製造法と比べ、収率の向上(工程-2及び3)及び精製法の簡便化(工程-2)が図れた。また、従来法ではスケールアップした場合に収率の低下が見られたが(化合物(1a)を2g用いた時の化合物(4a)の収率は64%であるのに対し、化合物(1a)を50g用いた場合の化合物(4a)の収率は26%であった)、本発明製造法ではそのようなことはなく、工業的スケールにおいても少量スケールと同様な結果が得られた。

#### 【0038】

##### 【発明の効果】

本発明の製造法によれば、効率的に1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン又はその塩(5)を製造することができ、ひいては医薬として有用な環状ジアミン化合物(7)又はその塩を従来法に比べて工業的に安定した収率で製造することができる。

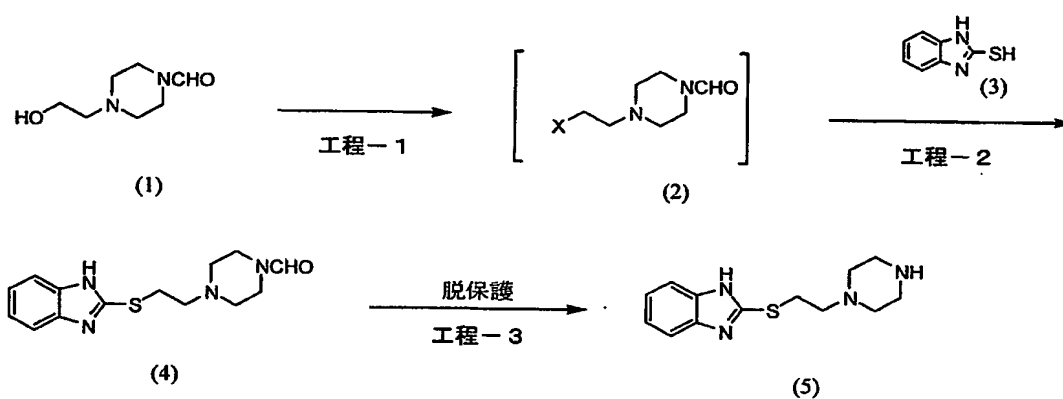
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ACAT阻害剤として有用な環状ジアミン化合物の製造中間体である1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン又はその塩の工業的に有利な製造法を提供する。

【解決手段】 次の反応式に従い、1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン又はその塩(5)を製造する方法。

【化1】



【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-346114
受付番号	50201803816
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成14年11月29日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年11月28日

次頁無

特願2002-346114

出願人履歴情報

識別番号

[000163006]

1. 変更年月日

1990年 8月20日

[変更理由]

新規登録

住 所

愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号

氏 名

興和株式会社